



APCD e Prefeitura ajustam o foco para beneficiar a população

A Prefeitura e a APCD de São Caetano estão com novo comando e estreitam relacionamento visando a atender a população do município.

Veja na página 5



A Pilocarina no tratamento da xerostomia em pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço

CAETANO BAPTISTA NETO

Professor Assistente de Semiologia (Graduação) e Estomatologia (Especialização) da Unimes
Mestre em Diagnóstico Bucal – Semiologia – pela FO-USP
Contato: (11) 9708-08019 e caetanodonto@ig.com.br

NORBERTO NOBUO SUGAYA

Professor Doutor Assistente de Semiologia (Graduação e Pós-Graduação) da FO-USP
Mestre e Doutor em Diagnóstico Bucal – Semiologia – pela FO-USP Orientador

INTRODUÇÃO

A radioterapia em pacientes com neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço acarreta em uma série de complicações ao paciente decorrentes dos efeitos indesejáveis da radiação em tecidos moles, ósseos e dentários.

Dentre várias alterações ocasionadas pela radioterapia, a xerostomia é a que proporciona sintomas de ressecamento e desconforto, injúrias nos dentes e mucosas das estruturas bucais. Para o alívio sintomático há substâncias paliativas com intuito de substituir ou repor a saliva, minimizando assim o desconforto. Entretanto, tais recursos são efêmeros e insuficientes para a resolução do problema.

A proposta deste trabalho é inserir no âmbito terapêutico a pilocarpina, droga sialogoga (estimulante salivar) que pode ser utilizada com maior eficácia no controle da xerostomia por irradiação, bem como aplicada preventivamente à radioterapia, o que reduz os efeitos deletérios nas glândulas salivares decorrentes da radioterapia na região de cabeça e pescoço. Embora a pilocarpina não faça

parte de protocolos terapêuticos e sua aplicação seja desvalorizada pelos serviços e muitos profissionais, nosso intuito é difundir as informações colhidas para que se tenha a idéia do real benefício deste fármaco nos pacientes que serão ou foram submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço, destacando o benefício da droga e irrelevantes efeitos colaterais proporcionados por ela.

REVISÃO DA LITERATURA & DISCUSSÃO

Efeitos adversos da radioterapia nas glândulas salivares

O protocolo adotado pelos centros de radioterapia para a ministração das radiações ionizantes consiste em aplicações fracionadas, onde cada dose apresenta 2 Gy (Grays) – 1 Gy equivale a 100 rads – que são entregues ao paciente por dia, com uma frequência de 5 dias por semana até a dose total ser atingida (GARG & MALO, 1997; O'CONNELL, 2000).

Entre os vários efeitos deletérios da radioterapia (**tabela 1**) a xerostomia é geralmente observada na primeira semana de aplicação, tendendo a se tornar mais intensa no decorrer do tratamento (MOSSMAN et al., 1982). A queixa de boca seca pode perdurar de meses a anos no período pós-radioterapia (NIEDERMEIER et al., 1998).

Segundo DIB et al. (2000) a partir da segunda semana de radioterapia é que geralmente ocorre injúria perceptível aos tecidos moles, quando o indivíduo recebe cerca de 20 Gy (Grays). A manifestação clínica relatada no referido trabalho é o eritema em mucosas, mucosite, ocasionado pela congestão vascular e diminuição da espessura do epitélio irradiado. Desconforto bucal, ardência e dor são sintomas freqüentemente encontrados nesses pacientes. A persistência e o aumento da intensidade da perda epitelial, leva à formação de úlceras.

Logo na primeira semana da terapia radioterápica as glândulas salivares são lesadas através da proliferação de fibroblastos em áreas interlobulares das referidas estruturas, linfócitos e plasmócitos também podem ser encontrados. Neste momento já se inicia a degeneração do epitélio acinar que pode ser reversi-

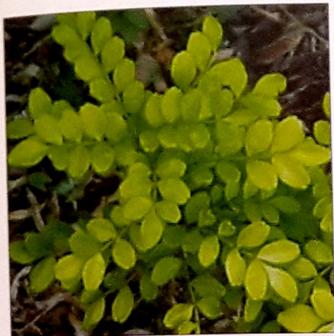


Figura 1. *pilocarpus jaborandi*



Figura 2. Medicamento importado e oneroso

vel e irreversível, tal fenômeno depende da idade do paciente, área irradiada e a dose ministrada (Sonis; Fazio; Fang, 1996).

Uma vez o tecido glandular irradiado, as alterações permanecem indefinidamente e, conseqüentemente, não se obtém aumento do fluxo salivar com a utilização de drogas sialogogas na ausência de parênquima preservado. Cada caso deve ser adequadamente avaliado, considerando-se o local irradiado, o grau de envolvimento das glândulas salivares, se houve ressecção da glândula, entre outras condições. Portanto, quanto maior for a área preservada do parênquima glandular, maior será a chance de resposta estimulante (COPPEs et al., 2001).

Drogas Sialogogas

São medicamentos que aumentam a secreção salivar por estimulação do sistema nervoso autônomo (SNA), tanto simpático quanto parassimpático. Cada droga age em um sítio específico do SNA, provocando, por conseqüência, diferentes respostas, permitindo ao profissional selecionar aquela que atenda mais às necessidades do paciente.

O cloridrato de pilocarpina é um alcalóide derivado da planta *Pilocarpus jaborandi* (figura 1), encontrada na América do Sul. A capacidade terapêutica da planta é conhecida há séculos pela tribo indígena Tupi, ao norte do Brasil. Em 1888 um médico britânico relatou caso sobre uma mulher de 65 anos de idade com queixa de xerostomia e xeroftalmia que, provavelmente, possuía síndrome de Sjögren. A mesma foi tratada com tintura de jaborandi via oral e subcutânea (VIVINO et al., 1999) apresentando melhora do quadro clínico.

As drogas sialogogas estimulam o sistema exócrino, de forma geral composto pelas glândulas oftálmicas, sudoríparas, secreções vaginais, hidratação da pele, aumento da expectoração e sistema urinário, entre outros (VIVINO et al., 1999).

GELINSKY (1979) já havia realizado um estudo para avaliação da função da glândula salivar através da infusão do contraste tecnécio 99-m, onde através da cintilografia avaliou-se a capacidade funcional das parótidas através de estímulo da pilocarpina. O método foi utilizado para monitorar a função da glândula salivar no período prévio à radioterapia no intuito de constatar se há aumento do

fluxo salivar, bem como constatar o grau do comprometimento da estrutura frente à radiação. A cintilografia também foi utilizada por Fox (1997) e LIEM et al. (1996) como recurso para a apreciação funcional das glândulas salivares mediante o uso da droga sialogoga.

Pilocarpina

O cloridrato de pilocarpina é um alcalóide muscarínico com ação semelhante à acetilcolina, diferenciando-se desta por ser mais seletiva para receptores colinérgicos, encontrados na membrana celular das glândulas sudoríparas, coração, músculo brônquico e glândulas salivares. O mecanismo de ação se dá pela ligação reversível da droga aos receptores muscarínicos subtipo 3 (M_3). A ação ocorre na divisão parassimpática do sistema nervoso autônomo, estimulando o aumento da saliva do tipo serosa. O efeito tem início nos primeiros sessenta minutos a partir da ingestão do medicamento, perdurando por até três horas (BAPTISTA NETO, 2003).

Não obstante o aumento do fluxo salivar ocorre também a alteração na composição da saliva, como os eletrólitos, proteínas, glicoproteínas e água, pela concorrência das células acinares e das demais glândulas. Para que ocorra tal processo é necessária uma cascata de eventos bioquímicos celulares para possibilitar a ativação e catalisação de proteínas e enzimas, respectivamente (WYNN, 1996).

A estimulação do SNA simpático proporciona a secreção salivar rica em proteínas, portanto a qualidade da saliva é mucóide – viscosa. Já o estímulo do SNA parassimpático aumenta o fluxo salivar aquoso, pobre em proteína, portanto a viscosidade da saliva é baixa apresentando-se mais fluida (TAYLOR & AL-HASHIMI, 1996). A droga mais utilizada no tratamento da xerostomia, aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), é o cloridrato de pilocarpina (Salagen[®]) (figura2), sendo classificada como agonista colinérgica parasimpaticomimética (WYNN & MEILLER, 2000).

Efeitos colaterais da pilocarpina & Posologia

Entre os efeitos adversos clássicos citados na literatura associados ao uso da pilocarpina, merecem destaque o rubor facial, a sudorese excessiva, náuseas, vômitos, distúrbios gastrintestinais, cefaléia, aumento da frequência urinária, alterações cardíacas, vasculares, musculatura lisa, entre outras (TAYLOR & AL-HASHIMI, 1996; BERNARDI et al., 2002).

Os efeitos colaterais são dependentes da posologia utilizada no tratamento (dose-dependente), portanto, quanto maior for a dose ministrada ao paciente para promover o efeito desejado, pior será o efeito adverso do fármaco (TAYLOR & AL-HASHIMI, 1996; VIVINO et al., 1999). Excedendo a dose máxima terapêutica não se consegue obter um aumento do fluxo salivar, entretanto, os efeitos colaterais ainda podem sofrer incremento, isto se deve à limitação do parênquima da glândula acometida.

De acordo com grande parte das pesquisas realizadas, a posologia do medicamento que promove aumento do fluxo salivar, ou conforto subjetivo ao paciente, é de 5mg de pilocarpina – via oral – tomadas entre 3 a 4 vezes por dia, não excedendo 20mg/dia. Doses superiores a esse limite não correspondem a aumentos dos benefícios esperados, entretanto, os malefícios tendem a se exacerbar,

Efeitos deletérios da Radioterapia em região de cabeça e pescoço

Mucosite: inflamação generalizada das mucosas / presença de erosões e úlceras
Radiodermite: eritema e ressecamento da pele
Cárie de Radiação: cáries rampantes cervicais
Osteorradionecrose: diminuição do aporte sanguíneo / necrose óssea / Infecções
Xerostomia: ressecamento bucal pelo dano radioterápico em glândulas salivares

Tabela 1. Principais efeitos indesejados da radioterapia em cabeça e pescoço

segundo foi constatado no trabalho de NUSAIR & RUBINOW (1999), onde se excluíram pacientes com problemas cardíacos e pulmonares.

Outro fator que interfere nos efeitos indesejáveis da droga é a via de administração. No estudo de HAMLAR et al. (1996), foi verificado que o uso interno (sistêmico) do medicamento tende a promover reações adversas com maior intensidade e frequência do que o uso tópico. Provavelmente as reações dependem da quantidade da droga absorvida, bem como a concentração do princípio ativo, que no uso tópico é inferior ao sistêmico, pela diluição da pilocarpina na solução que lhe serve de veículo.

Dentre as várias reações indesejadas pelo uso sistêmico da pilocarpina, destacam-se a sudorese e o rubor facial como os efeitos adversos mais frequentes, conforme encontrados nos trabalhos de (VIVINO et al., 1999; WYNN & MEILLER, 2000).

As contra-indicações do fármaco são voltadas para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, asma brônquica, obstrução do trato urinário, úlcera péptica, espasmos gastrintestinais, doenças oftálmicas (glaucoma), hipertireoidismo, doença de Parkinson e hipersensibilidade à droga. Por atuar em glândulas exócrinas e em músculo liso, proporciona aumento do tônus muscular no sistema gastrintestinal, geniturinário, olhos e trato respiratório, dificultando sobremaneira as vias aéreas atreves do aumento da secreção pulmonar e espasmos brônquicos (HAMLAR et al., 1996).

O grande problema não é o efeito colateral da droga, o que impediria a difusão do produto, mas sim o valor do medicamento, pois ainda no Brasil é oneroso.

Vias de administração da droga & Momento de uso

A forma mais comum de se utilizar o cloridrato de pilocarpina é sob a forma de comprimidos. As doses ministradas com segurança e efeito satisfatório, com redução dos efeitos colaterais, são de 3 a 4 comprimidos de 5mg cada, perfazendo um total diário de 15 a 20mg (GARG & MALO, 1997).

Em um estudo de pacientes irradiados (NIEDERMEIER et al., 1998) a pilocarpina foi utilizada para estimular a salivagem nos quadros de xerostomia. Tal trabalho mostrou que, mesmo após a radioterapia na região de cabeça e pescoço, as glândulas salivares menores do palato não foram totalmente afetadas, ao contrário das parótidas, produzindo saliva do tipo mucosa frente à estimulação da droga.

Embora os trabalhos não sejam explícitos quanto à duração do uso da pilocarpina, Fox (1997) relatou a possibilidade do uso indefinido da droga sialogoga, enquanto houver ainda estímulo da glândula ou melhora do sintoma. Tem sido relatado em pesquisas clínicas a utilização prolongada da droga entre 3 meses (LEVEQUE et al., 1993) a 5 meses (WISEMAN & FAULDS, 1995).

Diversas substâncias têm sido utilizadas, essencialmente na boca, com o intuito de maximizar os efeitos almejados e minimizar as reações adversas. Para tal, existem hoje soluções para bochechos contendo o princípio ativo da pilocarpina, bem como pastilhas, confeitos e colírios.

HAMLAR et al. (1996), conduziram um trabalho utilizando pastilhas de pilocarpina para promover topicamente o aumento do fluxo salivar. Após a análise de seus achados verificou-se que houve melhora subjetiva da xerostomia. O mecanismo de ação não foi bem compreendido, embora o autor, em sua discussão, tenha reconhecido que a pastilha possa ter tido uma influência de estimulação mecânica do fluxo salivar, o que dificulta a conclusão se o aumento do fluxo foi devido ao medicamento ou ao estímulo mecânico. Entretanto, não houve queixas significativas sobre efeitos colaterais. Em sua conclusão relatou não ter ocorrido aumento significativo do fluxo salivar, porém foi observada melhora subjetiva do sintoma.

BERNARDI et al. (2002) utilizaram soluções bucais contendo pilocarpina para estímulo do fluxo salivar em pacientes saudáveis. Foram ministrados 10 ml de solução de pilocarpina com concentração de 0,5, 1,0 e 2,0% aos grupos testes, enquanto o grupo controle recebeu solução salina a 0,9%. As concentrações de 1 e 2% foram eficientes, apresentando melhora significativa e com resultados semelhantes às de uso oral, e a vantagem da ausência de efeitos colaterais importantes, entretanto a intensidade na produção de saliva não foi expressiva, pois a droga aplicada topicamente atua com maior veemência nas glândulas salivares menores, tornando a saliva mais viscosa (rica em mucina).

O uso preventivo da pilocarpina, ou seja, antes do início da radioterapia tem se mostrado útil na prevenção dos efeitos deletérios da radiação. Entre os benefícios, destaca-se a ação citoprotetora da droga, redução na queixa de desconforto bucal e diminuição da hipofunção glandular (BAPTISTA NETO, 2003).

ASARI et al. (2001) demonstraram em ratos pré-tratados com pilocarpina, 90 minutos antes da aplicação de 15 Gy de irradiação, que a recuperação das estruturas glandulares foram evidentes, promovendo aumento da secreção salivar. Concluíram que a pilocarpina aplicada ou ministrada antes da radioterapia possui ação protetora e preventiva para as glândulas salivares, reduzindo a xerostomia pós-irradiação e otimizando a terapia.

Segundo WYNN et al. (2000) a utilização prévia à radioterapia da pilocarpina promove efeito protetor das glândulas salivares, oferecendo, no decorrer da terapia, um remanescente glandular ativo no processo da sialogênese.

Quando a pilocarpina é ministrada apenas na etapa após ou durante a radioterapia não promove no paciente grandes resultados,

com baixa porcentagem de sucessos no que diz respeito à prevenção de xerostomia, ou seja, não impede sobremaneira o decréscimo do fluxo salivar, entretanto, os sintomas são minimizados, conforme verificado no estudo de MATEOS et al. (2001). Os referidos pacientes foram avaliados através da cintilografia em glândulas salivares, a droga sialogoga foi ministrada durante a radioterapia. Como resultado, não houve diferenças expressivas nos resultados com relação a grupo controle, o que mostra a pouca efetividade da substância quando utilizada apenas no decorrer do tratamento radioterápico.

SANGTHAWAN et al. (2001) também realizaram uma pesquisa com pacientes que necessitavam de radioterapia e utilizaram a pilocarpina no primeiro dia de aplicação. Uma escala visual analógica através de perguntas subjetivas, cujas respostas receberam valores numéricos sobre a intensidade da queixa, foi instituída aos pacientes antes e depois do tratamento radioterápico. O resultado foi pouco relevante para o acréscimo salivar, porém favorável para a redução dos sintomas indesejados.

Nas recomendações gerais prévias à radioterapia os pacientes são orientados para se hidratarem sistemicamente, evitarem o uso de bebidas ou colutórios alcoólicos, abandonar o tabagismo, alimentar-

se de substâncias macias, receberem suplementação vitamínica e restringirem alimentos que possam lesar áreas irradiadas, como frutas cítricas, comidas quentes e picantes (GARG & MALO, 1997).

CONCLUSÕES

O presente trabalho permitiu concluir que:

- A pilocarpina é eficaz no controle da xerostomia por irradiação, tal fato pode ser comprovado através do aumento do fluxo salivar mensurado na sialometria ou, quando não for possível constatar objetivamente, através da melhora do sintoma de desconforto ou secura bucal

- A via que apresenta melhor rendimento é a sistêmica, embora haja algum resultado no uso tópico. A escolha fica a critério das condições gerais do paciente, pois é sabido que os efeitos colaterais, quando ocorrem, são desprezíveis.

- O melhor momento de ministrar a pilocarpina é antes do início da primeira sessão de radioterapia, mesmo que sejam horas antes, pois promove ação protetora do parênquima glandular favorecendo a redução da xerostomia pós-radioterapia

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASARI T, KOMATSU Y, MISAWA K, HARA K, AKAHANE M. Prophylactic effects of pilocarpine hydrochloride on xerostomia models induced by X-ray irradiations in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28(7):545-550.
2. BAPTISTA NETO, C. Avaliação do uso da Pilocarpina em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço para controle da xerostomia. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, FO-USP, 2003.
3. BERNARDI R, et al. Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(1):105-10.
4. COPPES RP, ZEILSTRA LJW, KAPINGA HH, KONINGS AWT. Early to late sparing of radiation damage to the parotid gland by adrenergic and muscarinic receptor agonists. *British Journal of Cancer* 2001; 85(7):1055-63.
5. DIB LL, GONÇALVES RCC, KOWALSKY LP, SALVAJOLI JV. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. *Rev Assoc Paul Cir Dent* 2000, 54(5):391-6.
6. FOX PC. Management of dry mouth. *Dental Clinics of North America* 1997; 41(4):863-75.
7. GARG AK, MALO M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. *J Am Dent Assoc* 1997; 128(8):1128-133.
8. GELINSKY P. Measurement by means of 99m Tc-pertechnetate of the function of salivary glands before and after stimulation with pilocarpine in cases of sicca-syndrome of the parotidic glands. *Strahlentherapie* 1979; 155(3):175-80.
9. HAMLAR DD, et al. Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for postradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma. *Laryngoscope* 1996; 106(8):972-76.
10. LEVEQUE FG, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, study of pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11(6):1124-131.
11. LIEM IH, et al. Evidence for early and persistent impairment of salivary gland excretion after irradiation of head and neck tumours. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:1485-490.
12. MATEOS JJ, et al. Salivary scintigraphy for assessing the protective effect of pilocarpine in head and neck irradiated tumors. *Nucl Med Commun* 2001; 22(6):651-56.
13. MOSSMAN K, SHATZMAN A, CHENCHARICK J. Long-term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8(6):991-7.
14. NIEDERMEIER W, MATTHAEUS C, MAYER C, STAAR S, MÜLLER P, SCHULZE J. Radiation-induced hyposalivation and its treatment with oral pilocarpine. *Oral surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86(5), p. 541-9.
15. NUSAIR S, RUBINOW A. The use of oral pilocarpine in xerostomia and Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28(6):360-67.
16. O'CONNELL AC. Natural history and prevention of radiation injury. *Adv Dent Res* 2000; 15(sn):57-61.
17. SANGTHAWAN D, WATTANAPORNCHAI S, PHUNGGRASSAMI T. Randomized double blind, placebo-controlled study of pilocarpine administered during head and neck irradiation to reduce xerostomia. *J Med Assoc Thai* 2001; 84(2):195-203.
18. TAYLOR SE, AL-HASHIMI I. Pilocarpine, an old drug; a new formulation. *Texas Dental Journal* 1996; 113(10-12):9-13.
19. VIVINO FB, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 1999; 159(2):174-81.
20. WISEMAN LR, FAULDS D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs* 1995; 49(1):143-155.
21. WYNN RL, MEILLER TF. Artificial saliva products and drugs to treat xerostomia. *Gen Dent* 2000; 48(516):630-6.
22. WYNN RL. Oral pilocarpine (Salagen): a recently approved salivary stimulant. *General Dentistry* 1996; 44(1):29-30.